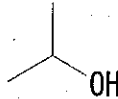


イソプロパノールの概要



CAS 番号 67-63-0

本物質はアルコール様の香気を有し果実、野菜、乳製品、酒類等の食品に天然に含まれている成分であり（資料 1）、欧米では清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するために添加されている。

1. 遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績

National Library of Medicine (NLM: PubMed, TOXLINE) 及び米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果、並びに JECFA モノグラフ内容に基づき、遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA、最高用量 5mg/plate) (資料 2、3、4) は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

チャイニーズハムスター卵巣 CHO 細胞を用いた前進突然変異 (*Hprt*、最高濃度 5mg/ml) は S9mix の有無にかかわらず陰性であった (資料 5、6、11)。

また、マウス (ICR, 雌雄各 3 匹) の腹腔内に投与して調べた *in vivo* 骨髄小核試験で陰性であった (350, 1173 mg/kg in distilled water) (資料 6)。ラット (white random-bred) の胃内投与 (1/5 LD₅₀, water) による骨髄細胞染色体異常 (polyploid, gap, aberration) が報告されている (資料 7) が、その実験方法及び結果の解釈には不備があり、かつ、その詳細が明らかでないので評価の対象とすることはできない。

(2) 反復投与試験

雄の Wistar 系ラットを用いた飲水投与による 12 週の反復投与試験 (0, 870, 1280, 1680, 2520mg/kg 体重/日) において、1280 mg/kg 体重/日以上 の投与群では肝重量・精巣重量・腎重量・副腎重量の増加が認められ、腎臓の近位尿細管に硝子円柱/硝子滴の形成等が見られた。肝臓及び腎臓重量の増加は本物質または代謝物 (アセトン) による酵素誘導のため、また、腎臓中での硝子質の形成等は雄ラットの特有の $\alpha 2\mu$ -グロブリンに関係したためと考えられた (資料 8)。この結果から、NOAEL は 870mg/kg 体重/日と推定された。

(3) 繁殖試験および催奇形性試験

SD ラットによる 2 世代繁殖試験 (100, 500, 1000mg/kg 体重/日、強制経口投与) の結果、500mg/kg 以上の投与群の 1 世代と 2 世代の雄および雌の親で肝臓と腎臓の重量増加が認められる。1000mg/kg 投与群で 2 世代目の雄親の交配成績の低下、2 世代目の児動物の保育中の体重増加抑制が認められる。繁殖に関する NOAEL は 500mg/kg 体重/日と考えられる。(資料 10)。

SD ラット (400, 800, 1200mg/kg 体重/日、強制経口投与) と NZW ウサギ (120, 240, 480mg/kg 体重/日、強制経口投与) での器官形成期投与での催奇形性試験が行われている。ラットでは 800mg/kg 体重/日以上、ウサギでは 480mg/kg 体重/日群で母親の体重増加抑制が観察されているが、胎児には影響は認められていない。ラット、ウサギともに催奇形性は認められない。母体毒性と繁殖毒性の NOAEL はラットでともに 400mg/kg 体重/日、ウサギで 240mg/kg 体重/日および 480mg/kg 体重/日と考えられる (資料 11)。

(4) その他の毒性試験

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

発がん性に関しては、IARC ではヒトおよび実験動物で発がん性に関して十分な証拠がないため、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている (資料 9)。その他 European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では評価されていない。

2. 摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定した JECFA の PCTT 法に基づく米国および欧州における一人一日あたりの推定摂取量はそれぞれ 9,900 μg 、99,000 μg (資料 12) となるが、欧州の香料工業会の報告によれば欧州での使用実態は香料としての使用だけでなく、担体溶剤としての使用及び宗教上の理由によるエタノールの代替品としての使用分も含まれていると考えられる (資料 13) ため、我が国での香料としての推定摂取量は実際には米国と同程度と予想される。このことから、我が国での本物質の推定摂取量も 9,900 μg と考えられる^{注)}。

なお、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加される本物質の摂取量の 0.7 倍程度であると報告されている (資料 14)。

注) 正確には認可後の追跡調査による確認が必要ではあるが、既にわが国で認可されている香料物質に関する推定摂取量と欧米でのそれを比較した結果を考慮すると (資料 15)、米国の値と同程度と見込まれる。

3. 安全マージンの算出

12 週間反復投与試験、繁殖試験及び催奇形性試験から得られる無毒性量 (NOAEL) 240mg/kg 体重/日と、推定摂取量 (9,900 μ g/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.198mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1,212 が得られる。

4. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその代謝産物は生体成分であり、酸化代謝物 (アセトン)、またはそのまま呼気及び尿中に、及び/もしくはグルクロン酸抱合により尿中に比較的速やかに排出される (資料 12) ことから、構造クラス I に分類される。

5. JECFA における評価

JECFA においては、1998 年に飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類、ケトン類、及び関連の飽和・不飽和エステル類のグループとして評価されている。クラス I に分類されている (資料 12)。

推定される摂取量 (9,900 μ g/人/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 μ g/人/日) を上回るものの、本物質又はその代謝物は完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料としての安全性の問題はないとしている。

6. 我が国における評価フローに従った総合評価

推定される摂取量 (9,900 μ g/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μ g/人/日) を超えているが、安全マージンは 1,212 であること、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、本物質は着香の目的で使用される範囲において安全性に懸念がないと考えられる。

資料 1 : TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.

資料 2 : Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. & Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology, 18, 219-232.

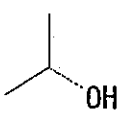
資料 3 : Shimizu, H., et al. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. Jpn. J. Ind. Health, 27, 400-419.

資料 4 : Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. & Mortelmans, K. (1992) Salmonella mutagenicity tests. V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutag., 19, 2-141.

資料 5 : Chemical Manufacturers' Association (1990) Unpublished submission to the United States Environmental Protection

Agency.

- 資料 6 : Kapp, R.W., Marino, D.J., Gardiner, T.H., Maston, L.W., McKee, R.H., Tyler, T.R., Ivett, J.L. & Young, R.R. (1993) In vitro and in vivo assays of isopropanol for mutagenicity. *Environ. Mol. Mutag.*, 22, 93-100.
- 資料 7 : Barilyak I., et al., (1988) Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. *Cytol Genet*, 22(2), 51-54.
- 資料 8 : Pilegaard, K. & Ladefoged, O. (1993) Toxic effects in rats of twelve weeks' dosing of 2-propanol, and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. *In Vivo*, 7, 325-330.
- 資料 9 : IARC Monograph Vol. 71 (1999) (p-1027) (Summary)
- 資料 10 : Bevan C., et al., Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rat., (1995) *Journal of Applied Toxicology.*, 15(2), 117-123.
- 資料 11 : Tyl R. W. (1994) Developmental Toxicity Evaluation of Isopropanol by Gavage in Rats and Rabbits., *Fundamental and Applied Toxicology.*, 22, 139-151.
- 資料 12 : '第 51 回 JECFA WHO Food Additives Series 42
- 資料 13 : Propan-2-ol(Isopropyl alcohol; IPA) : Unpublished dossier to SCF by EFA in 2002
- 資料 14 : Stofberg, J. and Grundschober, F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* 12(4), 27-56.
- 資料 15 : 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会

No.	項目	内容
(1)	名称	イソプロパノール
	一般的名称	Isopropyl alcohol、Isopropanol
	化学名	1-Methylethanol
	CAS番号	67-63-0
(1)	構造式	
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1965年のGRAS3 に公表された。1998年 第51回JECFA会議にて直鎖及び飽和脂肪族非環式二級アルコール類、ケトン類、及び関連の飽和・不飽和エステルのグループとして評価された。本物質はクラスIに分類され、推定摂取量はクラスIの閾値を越えていたが、完全に生体内成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されたためステップA4で安全性に懸念なしと判断された。
	JECFA番号	277
	FEMA GRAS番号	2929
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	2929
	CoE番号	なし
	FDA	21CFR 172.515
	EULレジスター	FL No. 02.079
	使用量データ	52,200kg(米国)、692,891kg(EU)
	推定食品数量	64,078~615,938,461t(米国)、554,490~532,930,769t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は果実、野菜、乳製品、酒類他、加熱加工食品等々50種類ほどの食品の香気成分としての存在している。アルコール的な香気を持ち、種々の食品、特に発酵食品系の香りを再現する際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	リンゴ、バナナ等の果実、パパヤ等のトロピカルフルーツ、オニオン、トマト等の野菜、乳製品、ラム等の酒類、ナッツ類、蜂蜜、シーフード類、ゆで卵等の加熱加工食品等々50種類ほどの食品の香気成分としての存在が確認されている。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 0.13ppm、焼き菓子 20.47ppm、アイスクリーム 1.93ppm、ゼリー&プリン 0.46ppm、ハードキャンディ 1249.6ppm、清涼飲料 0.45ppm、ソフトキャンディ 13.65ppm